

Előszó egy sorozathoz

A Gyógyszerészet szerkesztőségének döntése alapján a 2016-ban megjelenő füzetek címlapján 12 kiemelkedő jelentőségű, természetes eredetű gyógyszerhatóanyag képlete és forrásának fényképe látható. A természetes anyagok kutatása ma is elengedhetetlen része, ötletadója a gyógyszerfejlesztésnek. Mi sem illusztrálja ezt jobban, mint az a tény, hogy 2015-ben az orvosi-élettani Nobel-díjat két természetes eredetű gyógyszer felfedezői kapták. A díj egyik felét a japán Szatosi Omura és az Amerikában dolgozó, ír származású William C. Campbell nyerte el, akik nevéhez a *Streptomyces avermitilis* baktérium által termelt parazitaellenes hatású avermektin és származéka, az ivermektin felfedezése kötődik. A kínai Joujou Tu egy új, a malária kezelésében alkalmazott növényi eredetű gyógyszerrel, az artemizinnel kapcsolatos kutatásaiért kapta a Nobel-díjat.

A modern gyógyszergyártás kora előtti gyógyszerkincs döntően a növények kivonatain, hatóanyagain alapult, de a napjainkban forgalomba kerülő új gyógyszermolekulák mintegy kétharmadának fejlesztése is kötődik valamilyen módon növényi, állati vagy gomba eredetű molekulákhoz. Az eredeti, az élővilágban genuin módon előforduló hatóanyagok részaránya ugyan jóval alacsonyabb, de az utóbbi néhány évtizedben is számos, a terápiában mérföldkövet jelentő vegyület vált gyógyszerre. Ezek közül kerültek kiválasztásra a címlapokon látható hatóanyagok, amelyek történetéről, kémijáról és farmakológiájáról minden hónapban a Szegedi Tudományegyetem Farmakognóziai Intézetének munkatársai írnak rövid ismertetést.

Artemisia annua – artemizinin

Csupor Dezső és Szendrei Kálmán

A természetes eredetű molekulák a modern gyógyszergyártás kezdete óta fontos szerepet töltenek be: kezdetben alapanyagként, később félszintézisek kiindulópontjaként tekintettek a növényi, bakteriális vagy gomba eredetű vegyületekre. Bár a 20. század második felében ez a gyógyszerfejlesztési megközelítés némileg háttérbe szorult (több gyógyszergyár bezárta természetes anyagokkal foglalkozó kutatóközpontját), a kutatásban a vezérmolekulák jelentős része máig természet-eredetű vegyület. A malária gyógyításában

máig elterjedten használt artemizinin azonban genuin növényi anyagcseretermék, amelynek korszakos jelentőségét évtizedekkel felfedezése után is elismerik.

A Nobel-díjak történetében nagy ritkaságnak számít, hogy gyógyszermolekula felfedezését, kifejlesztését ítéli a Nobel Bizottság jutalomra méltónak. Növényi hatóanyagokkal kapcsolatos felismeréseket is ritkán díjaznak – kivétel persze van, hiszen *Szent-Györgyi Albert* C-vitaminnal kapcsolatos felismerései esetén nem volt kérdéses, hogy ezzel az egyszerű,

növényi eredetű tartalomanyaggal kapcsolatos eredmények díjra érdemesek. 2015-ben, 78 évvel Szent-Györgyi Nobel-díja után újra egy növényi vegyülettel kapcsolatos kutatás érdemelt kitüntetést: az orvosi-élettani díjat megosztva *Juju Tu* kínai kutató a malária gyógyításában elért úttörő eredményeiért kapta (1. kép).

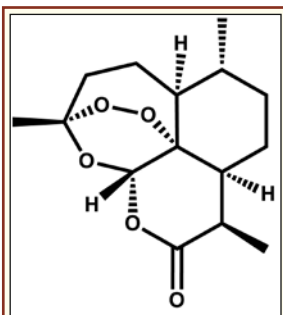
A malária a maláriaszúnyog által terjesztett *Plasmodium*-fertőzés következtében kialakuló betegség, amely sokáig gyógyíthatatlan kórnak számított. Kezelésében az első áttörést a kínafa kergének alkalmazása jelentette. Mivel hatásának mód-



1. kép: Juju Tu Nobel-díjas kutató (forrás: www.kinaon.com)



2. kép: Az *Artemisia annua* (egynyári üröm)



3. kép: Az *Artemisia annua* hatóanyaga az artemizinin

filú származékait (pl. klorokin, meflokin), de a siker csak ideiglenes volt: egyre nagyobb számban jelentek meg a kininszármazékokra rezisztens kórokozók (elsősorban a *Plasmodium falciparum*). Ezért a 20. század közepén világszerte ismét intenzív kutatások folytak a betegség gyógyítására alkalmazható szerek kifejlesztésére.

Érdekes módon a siker nem európai vagy amerikai kutatók nevéhez fűződik, hanem egy kínai kutatócsoportnak köszönhető. Mao Ce-Tung utasítására 1967-től kezdve még kínai viszonyok között is jelentős, mintegy 500 főt számláló kutatócsoport kezdett hatékony maláriaellenes szereket keresni Juju Tu kutatónő vezetésével. A munka kiemelt jelentőségét mi sem igazolja jobban, mint az a tény, hogy koordinálásával Csou En-lai miniszterelnököt bízták meg. A kutatók 5 év alatt több száz, a tradicionális kínai orvoslásban „lázcsillapításra” használt gyógynövény aktivitásának vizsgálatát végezték el *Plasmodium*mal fertőzött egereken. A

biztató hatást mutató növényi anyagok közül kiemelkedett egy Dél-Kínában honos *Artemisia* faj, az *A. annua* (helyi nevén quinghao, magyar nevén egynyári üröm)¹ (2. kép), amelynek teája jelentős *Plasmodium*-ellenes hatást mutatott. 1972-re sikerült az aktív vegyületet [az artemizininint (3. kép)] tisztán előállítani, majd 1975-re a szerkezetét is meghatározták. Kiderült, hogy egy új, szokatlan triciklusos szeszkviterpén endoperoxidról van szó [¹, ²]. Az akkori (világ)politikai viszonyok ismeretében nem meglepő, hogy Kína évekig titkolta a szer létezését, és csak 1988 után vált lehetővé, hogy a világ más részein is alkalmazzák. Azóta a szer világszerte forgalomban van, és sok százmillió beteg életét mentette meg. Az artemizinin nagy előnye, hogy előállítása olcsó, így a maláriától sújtott fejlődő országok lakói számára is elérhető.

Az artemizinin felfedezésének története nem egy átlagos gyógyszeripari sikertörténet, mivel a kutatások a kínai kulturális forradalom idején indultak, és ma már elképzelhetetlen körülmények között folytak. A kutatócsoport vezetőjévé kinevezett Tu kislányát gyermekotthonban helyezték el, hogy anyja jobban koncentrálhasson a munkájára, férjét átnevelés céljából kényszerszolgálatra kötelezték. A vegyületről az első cikk 1977-ben, jóval felfedezése után jelent meg – kínai nyelven, a szerzők nevének feltüntetése nélkül. Az ezt követő néhány cikket ugyanígy publikálták, jellemzően kínai nyelven megjelent lapokban. Ez az alapja annak, hogy egyesek kétségbe vonják azt, hogy Tu volt az, aki felismerte az egynyári üröm maláriaellenes hatását és azonosította az ezért felelős vegyületet. Annyi bizonyos, hogy a sok száz fős kutatócsoportnak ő volt a vezetője, így a dicsőség nem méltánytalan.

Az artemizinin iránti piaci igény nagyon gyorsan növekedett, gazdaságos kémiai szintézisét ipari méretben a mai napig sem sikerült megoldani. Így az egyetlen megoldás sokáig a magas hatóanyagszintet biztosító növény nyersanyag termesztése és az artemizinin extrakciója volt. Ezt elsősorban Kínának sikerült megoldania, de évtizedek óta folyik termesztés gyógyszeripari nyersanyagként Afrika és Ázsia több országában is. Jelenleg mintegy 100 000 mezőgazdasági kistermelő foglalkozik az egynyári üröm termesztésével (4. kép) Az utóbbi évek fejleménye, hogy az artemizinin biotechnológiai úton is elő tudják állítani gazdaságosan a gyógyszeripar számára. Erre azért van nagy szükség, mert a mezőgazdasági termelés ingadozásai jelentősen befolyásolhatják ennek, a világszinten egymilliárd embert érintő betegségnek a kezelésére alkalmazható hatóanyagának az árát.

¹ Az egynyári ürömet nemcsak Kínában használták „lázcsillapításra”: *Diószegi Sámuel* 1813-ban kiadott *Orvosi füvész-könyve* szerint „az üröm igen jó sárgaságban, máj- és lépdagadásban és a napos hideglelésben” (azaz maláriában).



4. kép: Egynyári ürmöt cséplő kínai földművesek (forrás: www.malaria.novartis.com)

Az artemizinin alapú szerek nagyon jelentős előrelépést jelentenek a malária elleni küzdelemben. Viszonylag korán megindult a kedvezőbb terápiás profilú felszintetikus származékok keresése, majd ipari előállítás. A dihidroartemizinin, artemetert, arteetert, artezunátot és artelinátot a jobb biohasznosulás érdekében és az artemizininnel szemben kialakuló rezisztencia miatt fejlesztették ki [2, 3, 4]. Az artemizinint és származékait ma általában kombinációs terápiaként alkalmazzák. Mivel ezek a szerek generikumként vannak forgalomban, még a betegség által leginkább sújtott fejlődő országokban is – viszonylag – megfizethetőnek számítanak. Érdekes fejleményként az ezredforduló óta más terápiás területen (vérmételey-betegség,

immunhiányos állapotok, rosszindulatú daganatok) is vizsgálják egyes artemizinin-származékok alkalmazhatóságát [2]. Nem kizárt, hogy az artemizinin történetében a maláriaellenes hatás csak egy hosszú könyv első fejezetét jelentette.

Borítókép: Scamperdale / Foter.com / CC BY-NC

IRODALOM

1. Y. Tu: Nat Med. 17, 1217 (2011). – 2. Woodrow, C.J., Haynes, R.K., Krishna, S.: Postgrad Med J. 81, 71, (2005). – 3. Bray, P.G., Ward, S.A., O'Neill, P.M.: Curr Top Microbiol Immunol. 295, 3 (2005). – 4. Sinclair, D., Zani, B., Donegan, S., Olliaro, P., Garner, P.: Cochrane Database Syst Rev. 2009; 8: CD007483.

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziái Intézet Szeged, Eötvös u. 6. – 6720